



TITLE:

抗てんかん薬の血中濃度と臨床効果に関する研究

AUTHOR(S):

辻, 之英

CITATION:

辻, 之英. 抗てんかん薬の血中濃度と臨床効果に関する研究. 日本外科宝
函 1978, 47(1): 27-41

ISSUE DATE:

1978-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208252>

RIGHT:

抗てんかん薬の血中濃度と臨床効果に関する研究

新潟大学脳研究所脳神経外科部門（主任：植木幸明教授）

辻 之 英

〔原稿受付：昭和52年10月11日〕

Effect of Anticonvulsants in Patients with Epilepsy with Rpecial Seference to the Concentration in Plasma and CSF

YUKIHIDE TSUJI

Division of Neurosurgery, Institute of Brain Research, Niigata University
(Director Prof. Dr. KŌMEI UEKI)

The concentration of anticonvulsants in plasma and cerebrospinal fluid of the 436 patients with epilepsy were measured by gas liquid chromatography used MIYAMOTO, MEIJER and BORGA's methods.

The effect of anticonvulsants was discussed with special reference to the concentration in plasma. And it was concluded as follows : 1) the biological half-life period was with in 10 hrs. in Primidone, Carbamazepine, and Trimetadione, while in Diphenyl Hydantoin (DPH), Phenobarbital (PB), Mephobarbital and Ethosuximide more than 20 hrs. 2) characteristic observations were found between total plasma level and brain level and between free (not combined with protein form) plasma level and CSF level, and in the ratio of total plasma and free plasma levels. total plasma level was approximately the same as brain level, free plasma level approximated to the CSF level. and the ratio of total plasma level to free plasma level remained almost the same value in the steady state, ex. the ratio in DPH was 10% and in PB 50%. 3) it was found that the total and free plasma levels of anticonvulsants had so large variation in individuals and showed no significant correlation with convulsant-suppressive effect. in generally, the higher ratio of free and total plasma levels tended to show the more suppressive effect on epileptic attacks. 4) significant correlation between plasma free level and acute toxicity existed in DPH. it was found that DPH acute intoxication always occurred on the DPH free plasma level over $2.0\mu\text{g/ml}$.

Key word : Total and free anticonvulsants levels in plasma, Suppressive effect on epileptic attack, Acute toxicity in anticonvulsant

Present adress : Division of Neurosurgery, Institute of Brain Research, Niigata University, Niigata, 951, Japan.

目 次

- I 緒言
- II 対象症例
- III 血中及び髄液中濃度測定方法
- IV 結果—血中濃度と臨床効果
 - 1 初回投与薬剤の T-血中濃度の経時的变化及び生物学的半減期
 - 2 経続投与薬剤 T-血中濃度の経時的变化及び定常状態
 - 3 T-血中濃度と脳内濃度
 - 4 T-血中濃度と髄液中濃度及び F-血中濃度
 - 5 薬剤投与量と T-血中濃度
 - 6 臨床効果の認められた症例と認められなかつた例に於ける T-血中濃度と F-血中濃度及び両者の比
 - 7 各種薬剤併用療法時の血中濃度
 - 1) DPH に PB を併用
 - 2) PB に DPH を併用
 - 3) DPH に ST を併用
 - 4) barbiturate 系薬剤の併用
 - 5) 各種抗てんかん薬併用時の特徴
 - 8 急性中毒発症と T-血中濃度及び F-血中濃度
 - 1) DPH 急性中毒発症と T-DPH 及び F-DPH との関係
 - 2) PB による睡気と T-PB 及び F-PB との関係
 - 9 長期抗てんかん薬投与時の副作用と DPH の血中濃度
 - 1) 骨代謝 (カルシウム) 異常と DPH の血中濃度
 - 2) 歯肉肥大と歯肉内組織濃度
 - 10 DPH 投薬停止と T-血中濃度
- V 考按
 - 1 抗てんかん薬の1日服用回数
 - 2 検体の採取時期
 - 3 定常状態
 - 4 てんかん患者に於ける治療薬の選択
 - 5 血中濃度と脳内濃度及び髄液中濃度
 - 6 有効血中濃度 (治療有効血中濃度範囲)
 - 7 急性中毒と長期連用による副作用
- VI 結語
- 参考文献

I. 緒 言

てんかんの薬物療法を行うには、個々の症例につい

て臨床的観察と脳波検査を行い現在の発作型の臨床的区分を確認し、その上で各々の発作型に応じて出来る限り単味の薬剤を選択して、質及び量共に適正に、しかも急性中毒や長期連用による副作用も起こさず、更に長期に渡って完全なる発作の抑制を計るように努めなければならない。

1950年以前には、抗てんかん薬としては殆んど Diphenyl Hydantoin (DPH) と Phenobarbital (PB) のみであったが、今日に於ては、PB Mephobarbital (MPB) や Primidone (PMD) をはじめとする種々 barbiturate 系薬剤と DPH をはじめとする hydantoin 系薬剤が、大発作を中心としたてんか治療の標準的薬剤として用いられるようになった。また1950年以降抗てんかん薬の化学的構造に関する研究が進み、barbiturate 近縁物質としての Metharbital (MB) や hydantoin の化学構造上へテロ環を変形した Ethosuximide (ESM) 及び Trimethadione (TMD) 更に TMD の生体代謝産物としての Dimethadione (DMD) 等が小発作に効果を示し、hydantoin のテロ環を開裂した Pheneturide (Ph.) や acetyl Pheneturide (a-Ph.) のような酸アミド結合をもつ直鎖系薬剤が精神運動発作に効果をあらわすことがわかった。その他化学構造は異なるが Sulphonamide 結合をもつ Sulthiame (ST) や Acetazolamide (AZM)、酸アミド結合をもつ Carbamazepine (CZ)、di-n-propyl 醋酸の Na 塩である Depakene (DPA)、benzodiazepine 誘導体である Diazepam (DZ) や Nitrazepan (NZ) 等もてんかん治療剤として加わった。

一方また抗てんかん薬の血中濃度測定法が開発¹⁰⁾され、各々の薬剤の生物学的特性を考慮し、薬剤の有効量をその血中濃度との関係に於て論じられるようになり、更に最近に至り、抗てんかん薬の血中に於ける蛋白非結合 (遊離) 型 (unbound or free form) が、臨床効果に関係する⁵⁾⁷⁾と云われ注目されてきた。しかしこの遊離型に関する測定の簡便且つ確実な方法はいまだに開発されているわけではない。

このような現状にかんがみ著者は、1973年10月以降抗てんかん薬服用中の当科並びに関連する重症心身障害児収容施設患者を対象に、主要抗てんかん薬について、経時的に血中濃度 (plasma level) 及び髄液中濃度 (csf level) を測定し、これを総量 (T: total level) として、次いで遊離型濃度 (F: free level) についても従来の方法に若干の操作を加える方法を用いて分析し、これらの測定値と臨床効果並びに急性中毒

や長期連用時の副作用との関係を検討してきた。その結果いくつかの注目すべき成績が得られたので報告する。

Ⅱ. 対 象 症 例

対象とした症例は表 1 の如く、当科にて加療中の発

作状況及び薬剤服用状態が完全に把握出来た 436 例である。脳神経外科の性質上 PE の割合が多くなっている。全症例の 13% に当る 55 例が、後述する各種の治療上の努力にもかかわらずいわゆる難治性てんかん発作を有し、現在尚発作の完全抑制を得ていない。

年齢分布は 1 カ月児より 67 才まで。男女比は 264 :

表 1 対 象 症 例 数

| | 当 科 外 来 入 院 | 重症心身障害児 収容施設入院 | 計 |
|---|----------------------------|-------------------|-----|
| PGE (primary generalized epilepsy) | 176 | 4* | 18 |
| SGE (secondary generalized epilepsy) | 17 | 2 | 30 |
| PE (partial epilepsy) | 110 | 75** | 4 |
| 計 | 303 | 81 | 52 |
| | | | 436 |

* 内 3 例は急性 DPH 中毒による入院。

** 内 3 例は急性 DPH 中毒による入院、残る 72 例はいわゆる症候性てんかんで原因疾患治療のため入院。

172 であった。測定検査は延べ 2000 例以上に及ぶが、以下の文中では各項の論旨に基づき対象症例も含め適時取捨選択した。

Ⅲ. 血中及び髄液中濃度測定方法

抗てんかん薬血中濃度測定の実用化は、1956 年 Dill ら⁴⁾による比色法及び Plaa ら¹⁴⁾による紫外外部吸収法に始まるが、1968 年 gas liquid chromatography (GLC) の使用³⁾¹⁵⁾と共に著るしい進歩をとげ、現在ではほぼ全ての抗てんかん薬の血中濃度測定がこの方法によって可能となっている¹⁰⁾。抽出、精製、分離、測定方法等の歴史的通覧及び各々の方法の得失については宮本が詳細に報告⁹⁾しているが、著者もそれらの得失を充分考慮した上で、DPH, PB, MPB, CZ, PMD, Ph. 及び a-Ph. の T-血中濃度と髄液中濃度については宮本らの方法¹¹⁾、即ち溶解した薬剤の pK 値を利用し pH を変化させ有機溶媒で抽出し爽雑物を除いてよくという操作の後に GLC で測定する方法を、TMD, DMD, ESM 及び MB の T-血中濃度と髄液中濃度については Meijer らの方法⁸⁾、即ちその溶解性及び揮発性のため宮本らの方法では抽出不可能であったためアセトンを利用して抽出した後に GLC で測定する方法を用いたが、GLC の測定条件には独自の工夫

を加え測定時間を短縮した。また宮本らの方法は若干の工夫で脳や歯肉等の組織中濃度の測定にも応用出来た。更に上記以外の benzodiazepines 及び ST についても Meijer 変法にて、また DPA についても GLC を用いて測定法をほぼ完成し、現在実用に供しつつあるが、施行検体数も少なく今回の報告には含まなかった。

一方 F-血中濃度測定についても 1970 年前後より各種の方法が開発されているが、共に一長一短があり完全ではない。著者は Borga ら²⁾が antidepressants に応用した visking-tube を用いて ultra-filtration を行う方法に、温度条件等に独自の工夫を加え検体採取後の化学変化による誤差を最少限に押え良好な結果を得た。

尚、GLC に於ける定量性については、内部標準に宮本法では Cholestane を、Meijer 法では Phthalimide を用いて、各々の薬剤について 0.5~30.0 µg/ml で標準曲線が直線性を示すことで確認している。また血清よりの回収率は薬剤間に多少の差はあるが、85~100% を示している。

Ⅳ. 結果—血中濃度と臨床効果

1. 初回投与薬剤の T-血中濃度の経時的変化及び生物

学的半減期

DPH 4mg/kg/day, PB 1.5mg/kg/day 及び CZ 10mg/kg/day をそれぞれ初回投与された PGE と PE の各々12, 8 及び6 例について, それぞれの T-血中濃度の経時的变化をみると, 3 剤共に各時間毎の全症例の standard deviation (SD) に±2.0μg/ml 前後のばらつきが認められるが, 平均値 (\bar{X}) で約2時間経過した後の値が最も高値を示し, 以後漸時減少をみせている. 更に最高値の1 2に減少する時間が生物学的半減期といわれているので, 各々の薬剤についてこれを実測してみると, DPH では 20.73±2.65時間 (\bar{X} ±SD で表記, 以下の文中でも特別のことわりがない限り数値はこの方法で表記する). PB では 34.36±6.21時間, CZ では 6.89±1.26時間となった. これにその前後の減少経過を考慮し各薬剤の生物学的半減期を考えてみると, DPH では15~24時間, PB では25~40時間, CZ では5~8時間になると思われる.

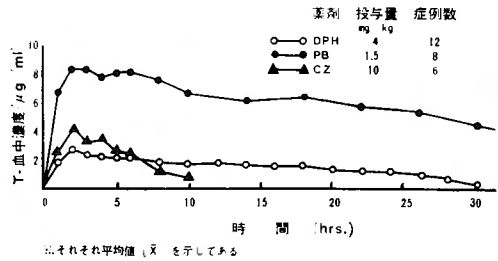


図1 初回経口投与薬剤 T-血中濃度の経時的变化

尚, TMD, PMD, Ph, MPB 及び EMS についてもそれぞれの薬剤の生物学的半減期を同様にして検討すると, 前記三者に比べこれらの薬剤ではばらつきが多少大きくなるが, TMD で6~12時間, PMD 及び Ph. で12~24時間, MPB 及び EMS で24時間以上になる.

上になる.

2. 継続投与薬剤 T-血中濃度の経時的变化及び定常状態

DPH, PB, CZ 及び TMD について, それぞれ継続的に経口投与を受けている PGE 各々20例について, 初回投与より経時的に各薬剤の T-血中濃度を測定した. ただし TMD についてはその生体代謝産物である DMD を省略した. 測定期間は第1日目(初回投与日)より長期に亙るものでは40日間に及んだ. 但し各薬剤の1日分服用回数は PB は1回, CZ は3回, 他の薬剤は2回とした. 測定のための採血は薬剤服用後2時間とした.

表2に示す如く, 毎日同一量を与えても, T-血中濃度が一定の値に定常化されるのに一定の日数を要することが判る. 即ち DPH 及びPB では7~14日, CZ で21~28日, TMD では28日以上継続投与で一定のレベルに保たれるようになる. このように血中濃度が一定の値に落ち着いた状態を定常状態 (Steady State) という. しかもこのように薬剤服用後2時間値が定常化されると, 1日中の変化の中も非常にせまり, 分服用数を各薬剤の生物学的半減期に応じて多少調節すれば, 1日中どの時間に採血してもほぼ近似の血中濃度が得られるようになる.

更にこの定常化に要する日数を他剤についても実測してみると, 前記四者に比べ各々の症例間でのばらつきは多少大きくなるが, MPB, EMS で7~14日, Ph., a-Ph., PMD では14~28日であった.

著者が以下の文中で述べる血中濃度の測定は, 原則的に PB, MPB, EMS については1日1回服用, CZ, PMD については1日3回服用, その他の薬剤では1日2分服に於ける服用後2時間値で, しかも定常状態の値を示している.

表2 継続経口投与薬剤 T-血中濃度の経時的变化

| 薬剂 | 経口投与方法 | 経時の変化 (服用後 2 時間値: $\bar{X} \pm SD$, $\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | 症例数 | |
|-----|------------------------|---|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| | | 1日目 (初回投与) | 3 日目 | 5 日目 | 7 日目 | 14 日目 | 21 日目 | 28 日目 | | 35 日目 |
| DPH | 4mg/kg day 2×1 day | 2.31±0.63 | 2.93±0.87 | 3.12±0.96 | 3.62±1.12 | 3.88±0.72 | 3.89±0.73 | — | — | 20 |
| PB | 1mg/kg day 1×1 day | 7.98±1.12 | 8.53±2.54 | 8.87±2.67 | 9.37±2.67 | 10.02±2.43 | 9.96±2.62 | — | — | 20 |
| CZ | 10mg/kg day 2×1 day | 2.88±2.07 | — | 2.99±1.83 | 3.02±2.14 | 4.28±2.87 | 5.36±2.11 | 5.38±2.31 | — | 20 |
| TMD | 20mg/kg day 2×1 day | 9.76±6.12 | — | — | 13.91±7.98 | 18.12±9.31 | 25.00±9.26 | 36.72±8.76 | 39.11±9.05 | 20 |

3. T-血中濃度と脳内濃度

動物¹³⁾に於いても人¹⁶⁾に於ても、DPH と PB の T-血中濃度は脳内濃度とほぼ等値を示すという報告があり、従って末梢血液濃度を測定すれば脳内濃度の推定が可能であるという考えがある¹⁰⁾。著者も Shewin¹³⁾らの追試を行ってみた。即ち DPH 10mg 及び PB 5mg を夫々体重 200gr. 前後のラット 10 匹ずつの腹腔内に 7 日間連続注入し、夫々の脳内濃度と T-血中濃度を測定してみると、脳 1g wet wt 中の濃度対血漿 1ml 中の濃度は、DPH で 0.98 ± 0.18 , PB で、 0.96 ± 0.19 となり、脳内濃度と血中濃度がほぼ等値を示した。但しこの実験で脳内濃度の測定に血液を洗い流す操作は加えなかった。(図 2)

4. T-血中濃度と髄液中濃度及び F-血中濃度

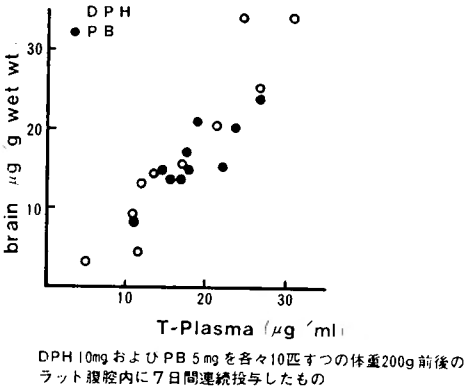


図 2 DPH 及び PB のラット腹腔内投与に於ける脳内濃度と T-血中濃度

表 3 DPH 及び PB の T-血中濃度 (T) と髄液中濃度 (CSF) 及び F-血中濃度 (F)

| 薬 剤 (経口投与量) | 症 例 数 | T (μ g/ml) | CSF (μ g/ml) | F (μ g/ml) | F/T (%) |
|---------------------|-------|--------------------|----------------------|--------------------|------------|
| DPH (4mg/kg/day) | 12 | 4.02 ± 2.34 | 0.39 ± 0.21 | 0.40 ± 0.11 | 9.95 |
| PB (1mg/kg/day) | 11 | 11.28 ± 4.02 | 5.63 ± 1.89 | 5.66 ± 1.67 | 50.18 |

($\bar{X} \pm SD$)

DPH 4mg/kg/day を服用中の 12 症例 及び PB 1mg/kg/day を服用中の 11 症例について、各々の T-血中濃度、髄液中濃度及び F-血中濃度を比較測定した。表 3 に各々の $\bar{X} \pm SD$ と F-血中濃度の T-血中濃度に対する百分率を示した。

即ち DPH では T-血中濃度 $4.02 \pm 2.34 \mu\text{g/ml}$ に対し髄液中濃度は $0.39 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ でほぼ 1/10 の濃度を示し、PB では T-血中濃度は $11.28 \pm 4.02 \mu\text{g/ml}$ に対し

髄液中濃度は $5.63 \pm 1.89 \mu\text{g/ml}$ でほぼ 1/2 の濃度を示した。一方髄液中濃度は DPH 及び PB 共にほぼ F-血中濃度に等しく近似していた。即ち F-血中濃度は DPH で $0.40 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$, PB で $5.66 \pm 1.67 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし髄液中濃度が F-血中濃度を越える症例は 1 例も無かった。F-血中濃度の T-血中濃度に対する百分率は DPH で 9.95%, PB で 50.18% であった。

更に DPH と PB に関して種々の投与量の症例について

表 4 T-血中濃度と髄液中濃度及び F-血中濃度

() ; 症例数

| 薬 剤 | 経口投与量 (mg/kg/day) | 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) : $\bar{X} \pm SD$ | | 髄液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) : $\bar{X} \pm SD$ | F 又は髄液中 T (%) |
|-----|----------------------|--|-----------------------|--|------------------|
| | | Total | Free | | |
| DPH | 4 | 4.11 ± 2.54 (128) | 0.40 ± 0.11 (12) | 0.39 ± 0.12 (26) | 9.7 |
| | 5 | 7.05 ± 3.29 (260) | 0.71 ± 3.28 (58) | 0.69 ± 0.19 (61) | 10.1 |
| | 6 | 9.92 ± 2.79 (94) | 1.01 ± 0.23 (46) | 0.99 ± 0.26 (56) | 10.2 |
| | 7 | 12.44 ± 2.98 (24) | 1.36 ± 0.41 (8) | — | 10.9 |
| PB | 1 | 11.32 ± 3.68 (57) | 5.66 ± 1.67 (11) | 5.61 ± 1.94 (16) | 50.0 |
| | 2 | 19.76 ± 4.58 (141) | 9.81 ± 2.24 (42) | 9.79 ± 2.61 (54) | 49.6 |
| | 3 | 27.84 ± 5.68 (22) | 13.72 ± 3.81 (10) | 13.98 ± 3.72 (8) | 50.2 |

T-血中濃度、F-血中濃度及び髄液中濃度を検討した。

表4の如く、DPH では 4 mg/kg/day の投与量で T-血中濃度 $4.11 \pm 2.54 \mu\text{g/ml}$ (128例)、F-血中濃度 $0.40 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ (12例)、髄液中濃度 $0.39 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ (26例) となり、5 mg/kg/day の投与量で夫々 $7.05 \pm 3.29 \mu\text{g/ml}$ (260例)、 $0.71 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ (58例)、 $0.69 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ (61例) となり、6 mg/kg/day の投与量で夫々 $9.92 \pm 2.79 \mu\text{g/ml}$ (94例)、 $1.01 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ (46例)、 $0.99 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ (56例) となり、7 mg/kg/day の投与量で夫々 $12.44 \pm 2.98 \mu\text{g/ml}$ (24例)、 $1.36 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ (8例)、髄液中濃度測定例なしとなり、投与量が変化してもやはり髄液中濃度は F-血中濃度を越えはしないがほぼ等値であり、更に F-血中濃度又は髄液中濃度の T-血中濃度に対する百分率をみても、夫々

9.7, 10.1, 10.2, 10.9% となりほぼ一定の値を示した。

一方 PB でも 1, 2 及び 3 mg/kg/day の投与量症例について同様の検討を行ったが、やはり投与量の差にかかわらず、髄液中濃度と F-血中濃度はほぼ等値を示し、それらの T-血中濃度に対する百分率も 50.0% 前後と一定の値を示した。

次に同様の検討を MPB, PMD, CZ, Ph., a-Ph., MB, EMS 及び TMD についても行って見たが、各々の薬剤共に髄液中濃度 (MB 及び ESM については測定していない) はほぼ F-血中濃度 (Ph., a-Ph., MB, ESM 及び TMD については測定していない) に等値であり、しかも夫々の T-血中濃度に対する百分率は MPB で 55.0%、PMD で 50.0% 前後、Ph. 及び a-Ph. で 30.0% 前後、TMD で 10.8% とやはり投

表5 T-血中濃度と髄液中濃度及び F-血中濃度

() ; 症例数

| 薬 剤 | 経口投与量 (mg/kg/day) | 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) : \bar{X} : SD | | 髄液中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) : \bar{X} : SD | F又は髄液中 T (%) |
|-------------------|----------------------|--|----------------------|--|-----------------|
| | | Total | Free | | |
| MPB | 2 | 17.21 ± 3.91 (56) | 9.47 ± 2.71 (11) | 9.31 ± 2.48 (16) | 55.0 |
| PMD | 10~20 | 3.94 ± 1.36 (49) | 2.01 ± 0.81 (8) | 1.98 ± 0.75 (11) | 51.0 |
| PB as metabolite | | 19.11 ± 4.05 | 9.36 ± 2.33 | 9.24 ± 2.56 | 48.4 |
| | 20~30 | 4.32 ± 1.48 (14) | 2.25 ± 0.91 (5) | 2.25 ± 0.86 (6) | 52.1 |
| PB as metabolite | | 21.72 ± 5.24 | 10.85 ± 1.56 | 10.11 ± 1.28 | 50.0 |
| CZ | 10~20 | 5.27 ± 1.53 (68) | 1.62 ± 0.81 (10) | 1.61 ± 0.94 (32) | 30.6 |
| Ph. | 10~13 | 10.82 ± 3.54 (32) | — | 3.78 ± 1.02 (14) | 34.9 |
| a-Ph. | 8~10 | 7.21 ± 3.02 (26) | — | 2.16 ± 1.10 (11) | 30.0 |
| MB | 5 | 18.36 ± 5.24 (32) | — | — | — |
| ESM | 10~15 | 90.82 ± 11.63 (22) | — | — | — |
| TMD | 15~25 | 33.43 ± 9.25 (72) | — | 3.62 ± 1.16 (5) | 10.8 |
| DMD as metabolite | | 398.12 ± 87.32 | — | 49.16 ± 12.05 | 12.3 |

与量の多寡にかかわらず一定の値を示した。(表5)

5. 薬剤投与量と T-血中濃度

ここで更に薬剤投与量と血中濃度との関係を詳しくみると、前述の表4で DPH 5 mg/kg/day、 $2 \times 1/\text{day}$ 投与症例 260 名の T-血中濃度の分布は図3に示す如く、 $6 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ に peak を示すほぼ生物学的正規分布をなしている。しかし更に低濃度領域に peak を示す小さなグループがある。しかもこの小グループの中のある症例では、図3下段に示す1例のように、DPH が 5 mg/kg/day の投与にもかかわらず T-血中濃度が $1.5 \mu\text{g/ml}$ と低値にしか反応してこないのに、併用した CZ の 10 mg/kg/day の投与では T-血中濃

度が $6.5 \mu\text{g/ml}$ と平均値以上の値に反応する例もあり、このことは投与薬剤選択上注目される。

次に DPH, PB 及び CZ について種々の投与量と T-血中濃度との関係を検討した。

DPH では19例各々について 3 mg/kg/day から 1 mg ずつ増量して 7 mg/kg/day まで投与してみると、投与量が増すにつれて T-血中濃度も増加した。しかも投与量が 4 mg/kg/day を越えると急速に T-血中濃度も上昇することが認められ、少量よりも多量に投与したときの方がより T-血中濃度の上昇率が高度であることが観察された。

PB では20例各々に 1 mg/kg/day から 1 mg ずつ

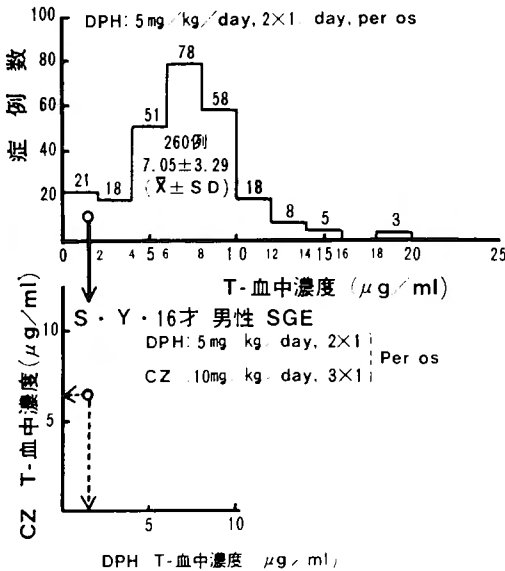
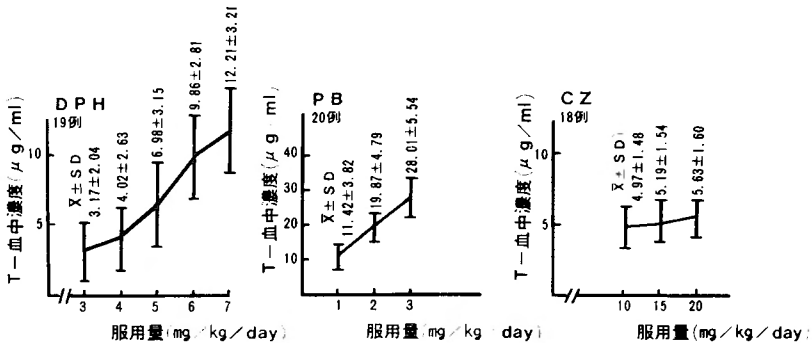


図3 DPH 投与患者の T-血中濃度分布



各々同一症例で服用量を増加しながら血中濃度の変化を追ったもの

図4 服用量と T-血中濃度

の比

抗てんかん薬で適切な有効血中濃度、換言すれば治療有効血中濃度範囲を決定する目的で、強直-間代全身性発作を有し臨床的観察及び脳波所見より PGE と診断され、DPH 5~6mg/kg/day あるいは PB 1~2 mg/kg/day のいずれか一方または両者を服用中の32症例を、臨床的に少くとも過去1年以上に渡り発作抑制状態が続いている28例の効果群と、発作抑制の不完全な4例の非効果群に分け、T-血中濃度、F-血中濃度(髄液中濃度で代用しても同一結果になることも確認した。)及び両者の比について検討した。

増量して3mg/kg/day まで投与してみると投与量が増すにつれて直線的にT-血中濃度の増加が認められた。

即ちこれら2剤は用量依存性を示す。

一方 CZ では18例各々に10mg/kg/day から5mgずつ増量して20mg/kg/day まで投与してみると、投与量が増してもT-血中濃度の上昇は前二者に比べて極めて少ない。即ち用量依存性が乏しいといえる。(図4)

更に MPB, PMD, Ph., a-Ph., MB, EMS 及び TMD についても同様の検討を行ってみると、PMD で用量依存性が乏しい(生体代謝産物としてのPBは用量依存性が高い。)が、他の薬剤では程度にかなりの差はあるもののほぼ直線的な用量依存性を示した。

但し一般に高年令層に於てはDPHでも直線的な用量依存性を示す傾向が、また乳幼児、特に難治性てんかん発作を有するSGE症例ではDPHにほとんど反応をみせない症例や用量依存性が直線的に低値を示す症例も多く、前述の結果に一致しない場合もあった。

6. 臨床効果の認められた症例と認められなかった症例に於ける、T-血中濃度とF-血中濃度及び両者

表6に示す如く、DPHでは効果群でT-血中濃度9.2µg/ml、F-血中濃度1.4µg/ml、F-血中濃度に度に対する百分率(F/T・FT比と略す。)は15.6%で、非効果群では夫々7.4µg/ml、0.65µg/ml、8.2%であった。一方PBでは効果群で夫々25.8µg/ml、12.9µg/ml、50.9%であり、非効果群で夫々18.7µg/ml、7.9µg/ml、42.3%であった。

即ち、T-血中濃度及びF-血中濃度共にその絶対値よりみると効果群の最少値と非効果群の最大値の間にはかなりの重なりが認められるにもかかわらず、各々の症例に於けるF/Tよりみると効果群の最少値と非

表6 臨床効果の認められた症例(効果群)と認められなかった症例(非効果群)に於ける T-血中濃度、F-血中濃度及び両者の比

| | | DPH (22例) (min.—max.) (\bar{X}) | PB (16例) (min.—max.) (\bar{X}) |
|-----------|-------------------------------|---|--|
| 効果群 (28例) | Total ($\mu\text{g/ml}$) | 7.2—12.6 (9.2) | 17.6—33.9 (25.8) |
| | Free ($\mu\text{g/ml}$) | 0.65—2.2 (1.4) | 8.1—17.9 (12.9) |
| | F/T (%) | 8.8—23.7 (15.6) | 44.8—56.3 (50.9) |
| 非効果群 (4例) | Total ($\mu\text{g/ml}$) | 5.6—8.9 (7.4) | 14.9—28.6 (18.7) |
| | Free ($\mu\text{g/ml}$) | 0.45—0.85 (0.65) | 6.0—12.95 (7.9) |
| | F/T (%) | 7.6—8.8 (8.2) | 40.3—44.9 (42.3) |

効果群の最大値の間の重なりは減少され、平均値を比較してみると DPH で効果群15.6%に対して非効果群8.2%であり、PB では効果群50.9%に対し非効果群では42.3%となり明らかな差を認めた。しかも前述の表4及び5に於ける一般的な F/T は、DPH で10%前後、PB で50%前後であった。

このことは、各症例に投与された薬剤の T-血中濃度及び F-血中濃度の分布は共に効果群と非効果群の間にかなり重なりをもちながら個体差の大きい広い分布を示すが、各個体に於ては F/T の高い時程臨床的に良く発作が抑制される傾向を示すものとして注目される。

7. 各種薬剤併用療法時の血中濃度

1) DPH にPB を併用

DPH 単独投与で定常状態に達した後に PB を併用した症例は89例である。この内 PB 併用前の値に比べ併用後の DPH の血中濃度が15%以上の変化を示した症例は T-血中濃度 (DPH の T-血中濃度の意味で T-DPH と略す。以下の文中でも各薬剤についてこの略号を用いる。) 及び F-血中濃度 (DPH の F-血中濃度の意味で F-DPH と略す。以下の文中でも各薬剤についてこの略号を用いる。) 共に1例も無かった。しかしこの変化の巾を5%以上でみてみると、T-DPH を測定した89例中上昇26例、下降16例で、その他の47例では $\pm 5\%$ 以内の変化であった。一方 F-DPH も測定した68例では、上昇31例、下降なく、上昇率としては、T-DPH の29.1%に比べ F-DPH は45.6%と高かった。しかし上昇変化率では F-DPH も

全上昇例を含め $6.1 \pm 3.2\%$ と低く、DPH に対して PB の併用が有意の上昇を示すとは言い難かった。

2) PB に DPH を併用

PB で単独投与で定常状態に達した後に DPH を併用した症例は62例である。この内 DPH の併用前の値に比べ併用後の PB の血中濃度が15%以上変化した症例は T-PB, F-PB 共に DPH に対する PB 同様1例も無かった。しかしこの変化巾を5%以上でみると、T-PB を測定した62例中上昇14例、下降8例で、その他40例では $\pm 5\%$ 以内の変化であった。一方 F-PB も測定した49例では、上昇16例、下降1例で、残る22例では $\pm 5\%$ 以内の変化であった。やはり DPH に対する PB と同様上昇率は T-PB で22.6%、F-PB で32.7%と F-PB で高かった。しかしこの場合も上昇変化率は全上昇例も含め $6.2 \pm 3.7\%$ と低く、PB に対して DPH の併用が有意の上昇を示すとは言い難かった。

3) DPH に ST を併用

DPH 単独投与で定常状態に達した後に ST を併用した症例は32例であり、全例に T-DPH 及び F-DPH の測定が行われた。この内 ST 併用前に比べ併行後の血中濃度の値に5%以上の上昇を認めたものは、T-DPH 及び F-DPH 共に30例の94%であった。残る2例でも5%以内ながら上昇を認め下降は1例もなかった。しかもその上昇変化率をみると、T-DPH で $18.2 \pm 6.4\%$ (最高28.6%で最低4.2%)、F-DPH で $24.6 \pm 7.2\%$ (最高38.4%で最低3.9%)と DPH の PB に対するものと PB の DPH に対するものに比べ著名に高かった。

4) barbiturate 系薬剤の併用

PB に対して barbiturate 系薬剤である MPB 及び PMD を併用した症例は、表7に示す如く、PB と MPB の併用14例、PB と PMD の併用9例、PB と MPB 及び PMD の併用6例の合計29例である。この際測定に利用する宮本法の特色から MPB も PB も最終的には MPB として GLC に測定されること、また PMD では生体内代謝産物として PB が同時に測定されること等から容易に PB の過剰濃度を来すことが予想される。著者の経験でも PB の 2mg/kg/day 投与で定常状態に達した後の T-PB 及び F-PB の値は表4にみるごとく平均でそれぞれ19.76及び9.81 $\mu\text{g/ml}$ であるのに MPB の 2mg/kg/day 併用時のそれは、 38.12 ± 6.89 及び $20.81 \pm 4.26 \mu\text{g/ml}$ であり、PMD の $10\sim 20\text{mg/kg/day}$ 併用時のそれは $40.51 \pm$

表7 Barbiturate 系薬剤併用時の T-PB, F-PB 及び両者の比

| PB (2mg/kg/day) に | 症 例 数 | 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) : $\bar{X} \pm \text{SD}$ | | F / T 比 (%) |
|--------------------------|-------------|---|------------------|----------------|
| | | T-PB | F-PB | |
| MPB (2mg/kg/day) を併用 | 14 | 38.12 \pm 6.89 | 20.81 \pm 4.26 | 54.60 |
| PMD (10~20mg/kg/day) を併用 | 9 | 40.51 \pm 7.18 | 22.39 \pm 4.18 | 55.26 |
| MPB と PMD を併用 | 6 | 54.34 \pm 9.21 | 29.79 \pm 5.03 | 54.82 |

7.18 及び 22.39 \pm 4.18 $\mu\text{g/ml}$ であり, 更に MPB と PMD を併用したときのそれは 54.34 \pm 9.21 及び 29.79 \pm 5.03 と異常な高値を示した.

また, これらの併用時に於ける F-PB の T-PB に対する百分率を検討してみると, 三者の併用共に55%前後であり, PB 単独投与時の F/T 50%前後に比較して高値であった.

5) 各種抗てんかん薬併用時の特徴

以上の結果から, DPH に ST を併用した場合を除いて併用前に比べ血中濃度が確実に上昇すると云う関係は見い出せなかった. しかし, 一般に併用療法時には, F-血中濃度が単剤療法時に比較して上昇傾向を示す特徴のあることは推定された.

8. 急性中毒発症と T-血中濃度及び F-血中濃度

1) DPH 急性中毒発症と T-DPH 及び F-DPH

著者は6例のほぼ典型的な DPH 急性中毒症を経験した. 各症例の経過を図5に, また中毒症発生時及び中毒症発生以前の定常状態と中毒症状が治療により軽快治癒した後の定常状態に於ける T-DPH, F-DPH 並びに両者の比を表8に示した.

6例間で定常状態に於ける発作抑制に必要な T-DPH 及び F-DPH の絶対値にはかなりの差が認められた. 即ち T-DPH では症例1の 12.3 $\mu\text{g/ml}$ から症例3の 8.8 $\mu\text{g/ml}$ まで, F-DPH でも症例5の 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から症例3の 0.8 $\mu\text{g/ml}$ までの開きをみせた. しか

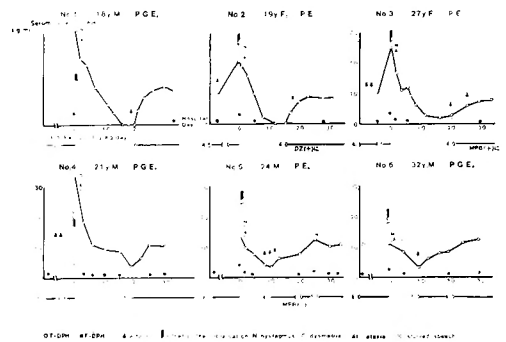


図5 DPH 急性中毒症例

し全例 F/T は10%前後とはほぼ一定していた.

一方, 急性中毒発現時に於ける F-DPH の絶対値は何れの症例も 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった. しかし, 中毒症状の内容と T-DPH 及び F-DPH の間には, 眼振が初発症状で血中濃度が低下しても最後まで残ると云う事を除くと, Kutt ら⁶⁾の言うような相関は認められず, 今後症例数を増しながら詳細な検討を要すると思われた.

F-DPH が 2.0 $\mu\text{g/ml}$ を越える要因として, 症例1及び症例4の2例では, 患者が誤って指示量の2倍量を服用した為に T-DPH が 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の急上昇を

表8 DPH 急性中毒症の T-DPH, F-DPH 及び両者の比

| 症 例 | 中 毒 前 | | | 中 毒 極 期 | | | コ ン ト ロ ー ル 像 | | |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | T-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F / T (%) | T-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F - T (%) | P-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F-DPH ($\mu\text{g/ml}$) | F / T (%) |
| 1 | 12.3 | — | — | 32.4 | 3.9 | 12.0 | 10.6 | 1.4 | 13.2 |
| 2 | 9.5 | 1.0 | 10.5 | 20.9 | 3.0 | 14.4 | 8.3 | 0.9 | 10.8 |
| 3 | 8.8 | 0.8 | 9.1 | 24.4 | 3.2 | 13.1 | 7.5 | 0.8 | 10.6 |
| 4 | 11.4 | 1.2 | 10.6 | 33.8 | 4.8 | 14.2 | 10.0 | 1.4 | 14.0 |
| 5 | 12.4 | 1.6 | 12.9 | 13.8 | 3.9 | 28.2 | 10.6 | 1.3 | 12.3 |
| 6 | 10.9 | 1.0 | 9.2 | 11.2 | 2.7 | 23.8 | 11.8 | 1.4 | 11.9 |

来たものであるが、F/T は10%前後と中毒発現前に差を認めず、DPH を元の服用量にもどすことで良く治療された。

症例2及び症例3の2例では、軽度の発作再燃に伴い DPH の投与量をごく軽度増加したところ、T-DPH に $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の急上昇を来したものであるが、やはり F/T は15%以下で中毒症発現前に差なく、DPH 増量を中止して他剤併用したところ良く治療された。この2例では、前述 (IV-5) した、一定以上の服用量になると T-DPH の急上昇を示す現象が極端に出たものと思われた。

症例5及び症例6の2例は、経口投与量に変化なく順調な発作抑制状態が続いていたのに、突然中毒症状の発現をみたもので、T-DPH は共に $13\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と変化がなかったが、F-DPH は $3.9\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び $2.7\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、その為に F/T も 28.2 及び 23.8% と著しい高値に達した。この2例がいかなる機序で突然 F/T に急上昇を来したのか不明であるが、共に猛暑のさなかに発症し、臨床検査所見で脱水症状のみられたことと無関係ではないと考えられた。この2例は DPH 投与をいったん減量し、脱水等一般状態の改善に努め、F/T が再び10%前後に低下してくるに従い DPH 再増量を計りほぼ治療された。

更に図5より、中毒症状消退後の DPH 再投与時には、初回投与時に比べ定常状態に達するまでの時間が約半分以下に短縮される傾向を認めた。

2) PB による睡気と T-PB 及び F-PB との関係

PB 投与時の急性中毒症の1つとして睡気 (広義に

解釈すれば意識レベルの低下) をとらえて、PB 単独投与24例で睡気の有無と T-PB 及び F-PB との関係をみた。(図6)

図6より T-PB $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の症例で睡気を訴えたものは17例中6例の35.2%である。一方 F-PB $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の症例で睡気を訴えたものは15例中6例の40.0%であり、一般の定常状態下に於ける PB の F/T 50%よりみると、PB による睡気の発生は若干ではあるが F-PB によく対応していた。また T-PB では $25.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 、F-PB では $15.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上になると睡気の発症は急増した。しかし各々の症例で睡気の程度をみると個人差がかなり大きく同程度の F-血中濃度を示す症例でもある症例ではカフェイン等の併用で日常生活には特に支障を来さないので、他の症例ではこの睡気が生活上支障となり PB の減量や他剤への変更を必要とすることがよく経験させられた。

また、表7に前記したような F-PB が $20.0\mu\text{g}/\text{ml}$ を越える症例では、ほぼ例外なく barbiturate 系薬物の減量か他剤への変更を必要とした。

9. 長期でかん薬投与時の副作用と DPH の血中濃度

1) 骨代謝 (カルシウム) 異常と DPH の血中濃度

著者が経験した骨代謝異常¹⁹⁾に於いて、その発生要因を DPH の血中濃度及び DPH の総服用量で比較した。(表9の1)と2))

当科に於ける DPH 服用患者で、血清中のカルシウム、リン及びアルカリフォスファターゼを数回に渡って検査し得た症例は227例であった。これらの症例中 T-DPH の測定を行った症例は30例である。この30例について骨代謝異常として血清カルシウム低下、血清リン低下並びに血清アルカリフォスファターゼ上昇 (全て当院中央臨床検査室での健状人の年令的要素を加味した $\bar{X} \pm 2SD$ を正常値としてこれを越えるものを異常とした。)をみると、三者の場合共に T-DPH の高低により発生率には相関が認められないが、服用期間を5年間で区切り長期服用例と短期服用例に分けてみると、血清カルシウム低下では長期服用者の発生率21%に対して短期服用者の発生率は0%であり、血清リン低下では長期37%に対して短期18%、血清アルカリフォスファターゼ上昇でも長期21%に対して短期9%と、いずれの場合もこの副作用の発生が一定期間の DPH の高濃度投与より長時間 DPH 投与を受けたことに関係の深いことを示した。このことは各々の症例がそれまでに服用した DPH の総量に相関す

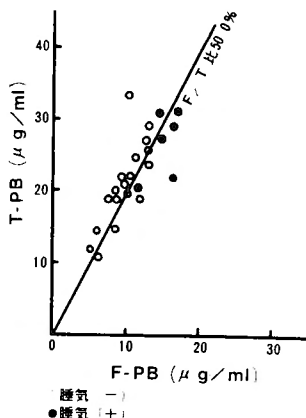


図6 PB による睡気の発症と T-PB 及び F-PB
PB 単独投与 (1~3mg/kg/day) 患者24例
について

表9 骨代謝異常の発生と T-DPH 及び DPH 総服用量

1) 骨代謝異常の発生と T-DPH (対象症例30)

| 骨 代 謝 異 常 | DPH 服用期間 | T-DPH (μ g/ml) | | | 計 |
|--------------------------|-------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | 0~5 | 5~10 | 10~15 | |
| 血清カルシウム低下 | 5年 \leq | 1 / 5 (20%) | 3 / 12 (25%) | 0 / 2 (0%) | 4 / 19 (21%) |
| | 5年 $>$ | 0 / 0 (—) | 0 / 10 (0%) | 0 / 1 (0%) | 0 / 11 (0%) |
| | 計 | 1 / 5 (20%) | 3 / 22 (14%) | 0 / 3 (0%) | 4 / 30 (13%) |
| 血清リン低下 | 5年 \leq | 2 / 5 (40%) | 4 / 12 (33%) | 1 / 2 (50%) | 7 / 19 (37%) |
| | 5年 $>$ | 0 / 0 (—) | 1 / 10 (10%) | 1 / 1 (100%) | 2 / 11 (18%) |
| | 計 | 2 / 5 (40%) | 5 / 22 (23%) | 2 / 3 (67%) | 9 / 30 (30%) |
| 血清 アルカリフォスファターゼ 上昇 | 5年 \leq | 0 / 5 (0%) | 4 / 12 (33%) | 0 / 2 (0%) | 4 / 19 (21%) |
| | 5年 $>$ | 0 / 0 (—) | 1 / 10 (10%) | 0 / 1 (0%) | 1 / 11 (9%) |
| | 計 | 0 / 5 (0%) | 5 / 22 (23%) | 0 / 3 (0%) | 5 / 30 (17%) |

2) 骨代謝異常の発生と DPH 総服用量* (対象症例 227例)

| | DPH 総服用量 (g) | ~100 | 100~200 | 200~300 | 300~400 | 400~500 | 500~ | 計 |
|----------------|----------------------|------|----------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| 5年以上の 長期服用例 | 症 例 数 | 8 | 16 | 58 | 31 | 44 | 19 | 176 |
| | 血清カルシウム低下 | 0 | 0 | 7 (12.1%) | 7 (22.6%) | 10 (22.7%) | 6 (31.5%) | 30 (17.0%) |
| | 血清リン低下 | 0 | 1 (6.3%) | 20 (34.5%) | 12 (38.7%) | 19 (43.2%) | 9 (47.4%) | 61 (34.7%) |
| | 血清アルカリ フォスファターゼ上昇 | 0 | 0 | 9 (22.2%) | 8 (25.8%) | 13 (29.5%) | 7 (36.8%) | 37 (21.0%) |
| | | | | | | | | |
| 5年以下の 短期服用例 | 症 例 数 | 11 | 8 | 18 | 13 | 1 | 0 | 51 |
| | 血清カルシウム低下 | 0 | 0 | 1 (5.6%) | 3 (23.1%) | 1 (100%) | 0 | 5 (9.8%) |
| | 血清リン低下 | 0 | 0 | 4 (22.2%) | 4 (30.8%) | 1 (100%) | 0 | 9 (17.6%) |
| | 血清アルカリ フォスファターゼ上昇 | 0 | 0 | 2 (11.1%) | 3 (23.1%) | 1 (100%) | 0 | 6 (11.8%) |
| | | | | | | | | |

* 例; 0.2g \times 365(日) \times 5(年間)=365g

ることを意味しており、著者の227例の検討では表9-2)よりDPHの総服用量が300gを越すと骨代謝異常の発生が著名となっていた。

2) 歯肉肥大と歯肉内組織濃度

著者は現在までDPH長期投与例で100例以上に及ぶ歯肉肥大を経験した。しかしこれらの症例中形成外科的に歯肉の部分切除を行った症例は6例であった。そこでこの6例の歯肉内濃度をSherwinらの脳内濃度測定法に準じて測定し、その値をDPHの総服用量と対比させて検討した。(表10)

その結果、歯肉内濃度もDPH総服用量の増加に伴って増大していく傾向を認めた。

10. DPH投与停止とT-血中濃度

抗てんかん薬の長期連用による副作用を出来る限り

軽減する為に、著者は2年以上に亘って完全な発作抑制を続けているPGEの症例で、しかもDPHが単独に投与されており、投与量も3mg/kg/dayを越えないような症例に限り、まず投与量を1/2に減じ、6~12

表10 歯肉肥大歯肉組織内濃度及び総服用量

| 症 例 | 歯肉組織内濃度 (μ g/g wet wt) | 総 服 用 量 (g) |
|------------|--------------------------------|----------------|
| M. K (PGE) | 46.8 | 452 |
| S. Y (SGE) | 49.2 | 386 |
| Y. A (PGE) | 44.0 | 353 |
| N. S (PGE) | 39.3 | 287 |
| T. T (PE) | 31.6 | 198 |
| H. N (PE) | 32.5 | 142 |

カ月を経ても脳波に異常を認めず臨床発作の再燃も無いことを確認した上で DPH の T- 血中濃度を測定し $2.0\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示さない14例について投与を停止し、現在まで長い症例で2年、短い症例で6カ月に亘り経過観察を続けている。ここで特徴的なことは、思春期を越えたと思われる22才以上の停止例4名では全く発作再燃をみていないのに、22才以下の停止例10名は於てはその60.0%に当たる6名に発作再燃をみていることである。しかもこの6名全ての発作再燃は短いもので停止後3カ月以内、長いもので9カ月目と比較的早期に起っている。更にこれらの再燃例に於ては、再度の発作抑制に必要な服用量が増大する傾向を認めている。

V. 考 按

1. 抗てんかん薬の1日服用回数

抗てんかん薬の生物学的半減期を測定した著者の結果は、Standjord¹⁷⁾や宮本¹⁰⁾らの報告に近似している。この結果これらの半減期が長短2群に分かれたことは重要な意味を持っている。この半減期の差は、一方で定常化に要する日数差に影響するし、他方半減期の長いPBやEMSではその経口投与は1日1回でも充分であり、短いものでは各々の特性により、CZやTMDでは1日3分服、DPHやPh.では一日2分服が必要なことを物語っている。

2. 検体の採取時期

著者の示した抗てんかん薬血中濃度の初回投与に於ける経時的变化の値は、その最高濃度が服用後約2時間前後の値であると言う点で従来のStandjord¹⁷⁾の報告(DPHについてのみの報告で服用後約3時間前後の値)に比べ若干早くなっている。しかし本邦での報告⁵⁾¹⁰⁾には近似している。

また各薬剤に於ける定常化に要する日数も従来の報告¹⁰⁾によく一致している。

そこで、抗てんかん薬の血中濃度に関する研究に於て、各々の研究者のデータが出来得る限り同一の規準で論ぜられる為に、検体の採取は薬剤服用後2時間値とし、しかもそれが定常化された後の値であることが望ましい。

著者は上記の理由から、本研究に於ける血中濃度の測定を原則的に定常状態で経口投与後2時間目の検体採取で行った。

3. 定常状態

投与された薬剤の血中濃度の定常化については、

linear system としての生体に principle of superposition (重ね合わせの原理) が成立するという理論が最も良く説明出来る。即ち鈴木らの Rescigno らの理論を説明した報告によると、薬剤投与という原因(入力)とその結果として測定される血中濃度(出力)との間に重ね合せの原理が成立する生体は linear system と呼ばれ、このような生体では経口投与後の血中濃度は数多くの時間遅れ入力に対するインパルス応答からなり、これを全て合わせたものとなると云う。かかる考え方に従って各薬剤の定常化に要する日数をみると、生物学的半減期の比較的短かいCZやPMDでは21日前後と長くなり、半減期の比較的長いDPHやPBでは10日前後と短かくなることが理解される。

4. てんかん患者に於ける治療薬剤の選択

てんかん患者の薬物療法に於て、薬剤選択上従来の化学構造を考慮して各々の発作型に対応せしめる方法が一応の指標にはなるが、加えて著者の研究等から、選択された薬剤は各生体内で常用の投与量に対し一定以上の血中濃度を示すものでなくてはならない。

一定量の抗てんかん薬を投与しても各症例に於ける血中濃度は個体差が大きく、且つ多くの薬剤で比較的低濃度を示す群と比較的高濃度を示す群に分けられる。この場合前者に属する薬剤についてはその選択を再考する必要がある。多くの場合これらの症例では数種類の薬剤について検討してみると、必ず高濃度を示す群に属する薬剤が見い出されている。その1例は図3に示した。

また選択された薬剤の適量やその1日投与回数を決定する際には、各々の薬剤の血中濃度の用量依存性や生物学的半減期を充分考慮する必要があることは言うまでもない。更に難治性てんかん発作の抑制の為数種の薬物を使用する場合には、その相互作用を血中濃度の面より充分検討する必要がある。

5. 血中濃度と脳内濃度及び髄液中濃度

血中に存在する中枢神経系薬剤の脳内移行及び髄液中移行については、脳内各関門(血液-脳、脳-髄液、血液-髄液)が問題となる。著者の結果では、脳内濃度はT-血中濃度に近似し、髄液中濃度はF-血中濃度に近似していた。これは一見髄液より脳の方が血中よりの抗てんかん薬の移行率が高い印象を与える。しかしこの際の脳内濃度は純粋に脳内の細胞内濃度を示しているものではなく、脳総体として血液も含めた組織濃度を示したものであり、脳の局所的濃度差

についても考慮していない。従って髄液中濃度の方がより臨床効果に対応し得るものであると考える。

また脳の局所的濃度差の研究は、てんかんの原因探究と表裏を成す面もあり、今後の重要な課題であると考える。

6. 有効血中濃度（治療有効血中濃度範囲）

抗てんかん薬で適切な有効血中濃度を決定することは、図3や表4及び表5に示した如く各症例の個体差から生ずる血中濃度の分布域が大きく困難な問題である。その上、従来有効血中濃度がもっぱら臨床発作そのものの清長のみを指標として定められてきたがそれで充分なのか、實際上脳波所見と発作抑制が必ずしも一致せぬ場合も多いのでこの点はどうなのか、また各薬剤間の相互作用が充分解明されぬまま多剤が併用され、それによる各薬剤の効果の判定の非正当性、F-血中濃度の薬剤効果に対する機構の不明等が、有効血中濃度の決定上困難な問題を提起している。その為に、臨床的に同一発作型を示し類似の経過をたどった症例で、抗てんかん薬がほぼ等値の血中濃度を示すにもかかわらず臨床効果に差異の認められることは必ずしも稀なことではない。極端な場合にはT-血中濃度やF-血中濃度の絶対値よりみるとかえって発作非抑制例の方に高値を認める場合もある。当科外来患者でDPHの服用量が0.1g/day以下で定常状態に於けるT-血中濃度が $3.0\mu\text{g/ml}$ 以下のPGE症例34例に於て、種々の事情によりDPH服用が中止されたが、その82.4%に当る28例で発作の再燃を認めた。そしてそれらの28例では、同量のDPH再投与を行ったところ、再び定常化された時のT-血中濃度が中止前の値に近似した低濃度であったが、全例でほぼ発作抑制を認めた。これらの症例ではT-血中濃度がいかに低値であれ、その値が発作抑制に有効であったことを示している。

また、著者の表6に示した結果から、各症例に於てT-血中濃度もF-血中濃度もその絶対値からみると効果群の最低値と非効果群の最大値との間にはかなりの重なりが認められるのに、各症例毎のF/Tをみると、この比率の高いもの程臨床効果によく対応している。

図7として著者の考える抗てんかん薬血中濃度の臨床的意義を模式的に示す。

図7に於て、一般に最少中毒濃度には個体差が少なくが最少有効濃度には非常に大きな個体差が存在することに留意すべきである。この為にも有効血中濃度とは各個体毎に規定されるべきである。即ち最少中毒濃

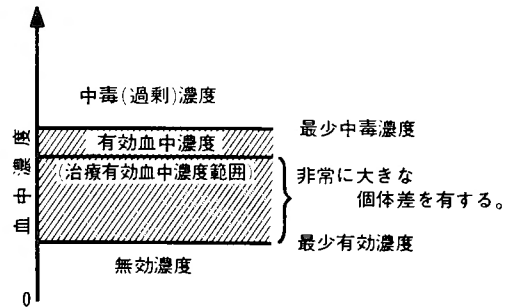


図7 抗てんかん薬血中濃度の臨床的意義

度と最少有効濃度の巾広い症例では、選択した薬剤の投与量を初期には漸増していき、発作抑制をみた最少の濃度を以後持続するよう努めれば特に中毒症状も起すことなく良好な臨床効果を維持出来ると考える。しかしその際にも、各症例の臨床的発作抑制にF/Tがよく対応することから、F-血中濃度を中毒値に至らしめぬ限り有意な高値に保持するよう努めなければならない。また、最少有効濃度と最少中毒濃度の巾狭い症例、云々難治例では、数種類の薬剤についてそれぞれ図7の如き検討を加え、出来る限り治療有効血中濃度範囲の広い薬剤を求める努力をしなくてはならないし、多剤併用療法の活用や薬物療法以外の治療法の応用も試みる必要がある。

一般にDPHのF-血中濃度は血液温（体温）の上昇、酸血症、高ビリルビン血症、高尿素、AZMの併用等で高くなると報告⁵⁾⁷⁾されている。しかしこれらの因子は多くの場合生体にとって病的であり、遊離型の急上昇で中毒症を引き起すことの方がむしろ問題である。ただし、DPHに於いてAZMの併用とか、ケント食療法、更に著者も前述したST併用等は、F/Tの高値保持に利用すべきである。また数種の薬剤の併用療法時には、F-血中濃度が単一療法時に比し上昇傾向を示すと云うことも考えておかなくてはならない。この多剤併用療法時のF-血中濃度上昇傾向は、結合する蛋白（主としてAlbumine）の量も関係していると考えられる。

なお、著者は以上述べてきた成績をもとにして、当科に於ける従来の治療抵抗性のてんかん発作を治療し、この3年間で約30%から15%弱にまで減少させている。

7. 急性中毒と長期連用による副作用

著者のDPH急性中毒例に於て、F-DPHが $2.0\mu\text{g/ml}$ を越すと起ると云う結果はBookerらの指摘¹⁾に

近似していたし、barbiturate 系薬剤併用時の PB 急性中毒発生に対する警告も、宮本¹⁰⁾や鈴木ら¹⁸⁾の指摘と一致している。

著者のデータから急性中毒の発生が限られた期間内の高血中濃度に関与しているのに、長期連用時の副作用の発生がむしろそれまでに服用した薬剤の総量に関与していた点は、当然予想されることではあるが注目される。即ち治療上長期に渡って服用しなければならぬ抗てんかん薬に於ては、歯肉増大や骨代謝異常を始め現在まで報告されている種々の副作用は避け難いものとも云える。急性中毒には原因薬剤の投与停止や服用薬剤の変更等で対処出来るのに対し、長期連用時の副作用には原因薬剤の投与停止や服用薬剤の変更等が対処出来る場合も無いわけではないが、多くの場合原因薬剤と云えども発作抑制上投薬を続けざるを得ず、その為に歯肉増大に対しては形成外科的切除術、骨代謝異常に対しては Vit. D 補充療法¹⁹⁾等、原因薬剤の投与を続行しながら一方でそれら副作用に対する治療法を考慮する必要がある。

また最近特に hydantoin 系薬物の副作用として催奇性の問題が注目されてきているが、当科に於ける31例の妊婦症例では奇形の発生はない。しかし統計学的に奇形の発生が hydantoin 系薬剤服用者に確実に多いとする報告¹²⁾もあるので、妊娠を予定する女性でてんかん患者の薬剤選択には十分な配慮が必要であろう。

VI. 結 語

436例のてんかん患者について、抗てんかん薬の血中及び髄液中濃度を、宮本、Meijer, Borgá らの方法を用いて測定し、特に抗てんかん薬の臨床効果との関係について検討を加えた。

1. PMD, CZ, TMD 等の生物学的半減期は10時間以内であり、DPH や PB では20時間以上であった。
2. 抗てんかん薬の総血中濃度は脳内濃度に近似しており、血中遊離型濃度は髄液中濃度に近似していた。一方定常状態に於て、血中遊離型濃度の総血中濃度に占める百分率はほぼ一定しており、DPH では10%前後、PB では50%前後であった。
3. 総血中濃度も血中遊離型濃度も各々の症例に於てほぼ同様の投与法下に測定したにもかかわらず、大きな個体差を示す広い濃度分布を示し、薬剤の臨床効果との間に有意な相関を確実に見出すことは出来なかった。しかし各々の症例に於て、血中遊離型濃度の総血中濃度に占める百分率の高いもの程、その薬剤

の臨床効果と良く対応する傾向を示した。

4. DPH の急性中毒発症は、その血中遊離型濃度が $2.0\mu\text{g/ml}$ を越えた時に見い出された。

本論文の要旨は、第33回(1974年仙台)、34回(1975年名古屋)日本脳神経外科学会及び第17回(1976年東京)日本神経学会で発表した。

本論文の御指導、御校閲を賜りました当教室植木幸明教授に深く感謝の意を捧げます。

本研究に当り終始懇篤なる御指導と御援助を賜りました当研究所生化学教室佐竹明教授、山形大学医学部脳神経外科宮沢登助教授、国立武蔵療養所宮本侃治博士、池田佳子女史に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Booker H E et al : Serum concentration of free diphenyl hydantoin and their relationship to clinical toxication. *Epilepsia* **14** : 177-184, 1973.
- 2) Borgá O et al : Plasma protein binding of tricyclic antidepressants in man. *Biochemical Pharmacology* **18** : 2135-2143, 1969.
- 3) Chang T and Glazko A J : Quantitative assay of 5,5'-diphenyl hydantoin and 5-(p-hydrophenyl)-5-phenyl hydantoin in plasma and urine of human subjects. *Clin Res* **16** : 339, 1968.
- 4) Dill WA et al : Studies on 5,5'-diphenyl hydantoin in animals and man. *J Pharmacol Exp Therap* **118** : 270-279, 1956.
- 5) 藤井一貫, 他 : 抗てんかん薬生体内濃度と臨床像の関係. *脳と発達* **6** : 456-465, 1974.
- 6) Kutt H et al : Diphenyl hydantoin metabolism, blood levels, and toxicity. *Arch Neurol (Chic)* **11** : 642-648, 1964.
- 7) Lund L et al : Plasma protein binding, plasma concentrations, and effects of diphenyl hydantoin in man. *Ann NY Acad Sci* **179** (drug metabolism in man) : 723-728, 1971.
- 8) Meijer JWA : GLC of anti-epileptic drugs : Techniques used at the Institute for Epilepsiebestrijding ; determination of dipropyl acetate; in Meijer JWA Meinardi H Gardner Thorpe C von der Kleijn E (eds) : *Methods of Analysis of Antiepileptic drugs*. Excerpta Medica Amst and Am Elsevier Co Inc N Y 1973. pp 198-206.
- 9) 宮本侃治 : てんかん薬の血中濃度——その測定法を中心に——. *精神医学* **14** : 427-437, 1972.
- 10) 宮本侃治 : 抗てんかん薬測定の進歩と今後の問題点. *脳と発達* **6** : 444-455, 1974.
- 11) Miyamoto K et al : Determination from the same serum specimen, in "Methods of Analysis

- of Anti-epileptic drugs" (eds. Meijer, JWA, Meinardi H, Gardner Thorpe C and von der Klein E) p. 106, Excerpta Medica. Amsterdam and American Elsevier Com Inc. N. Y. (1973).
- 12) Monson RR et al : Diphenyl hydantoin and selected congenital malformation. *New Eng J Med* **289** : 1049-1052, 1973.
- 13) Morselli PI et al : Interaction between phenobarbital and diphenyl hydantoin in animals and epileptic patients. *Ann N Y Acad Sci* **179** (drug metabolism in man): 88-107, 1971.
- 14) Plaa GL and Hine CH : A method for simultaneous determination of phenobarbital and diphenyl hydantoin in blood. *J Lab Clin Med* **47** : 649-657, 1956.
- 15) Sandberg DH et al : Measurement of serum diphenyl hydantoin by gas liquid chromatography. *Anal Chem* **40** : 736, 1968.
- 16) Sherwin AL et al : Anticonvulsant drugs in human epileptogenic brain. *Arch Neurol* **29** : 73-77, 1973.
- 17) Starandjord RE et al : One daily dose of diphenyl hydantoin for patients with epilepsy. *Epilepsia* **15** : 317-327, 1974.
- 18) 鈴木徳治, 他 : 抗てんかん薬の体内挙動と Pharmacokinetics. *脳と発達* **6** : 474-482, 1974.
- 19) 柳 京三, 辻 之英, 他 : 抗てんかん薬長期投与による Calcium 代謝異常と骨変化. *骨代謝* **8** : 328-331, 1975.